

(19) [Emblem] PATENT AND TRADEMARK
REGISTRY

SPAIN

(11) Publication Number: **ES 2,046,097**

(21) Application Number: **9102379**

(51) International Classification: **A61K 31/19**
A61K 31/52

(12)

PATENT APPLICATION

A1

(22) Application Date: **10/28/91**

(43) Date for Publication of Application: **1/16/94**

(45) Date for Publication of Text of Application:
1/16/94

(71) Applicant(s): **Laboratorios S.A.L.V.A.T., S.A.**
Gallo 30-36
08950, Esplugues de Llobregat [Province
of] Barcelona, Spain

(72) Inventor(s): **Carlos Monserrat Vidal**

(74) Agent: **Eduardo Maria Espiell Volart**

(54) Title: **Method of Preparing an Anti-dysmenorrheal Composition**

(57) Abstract:

Method of Preparing an Anti-dysmenorrheal
Composition

This method is original because it consists of combining: (I) Ibuprofen, (II) Dimenhydrinate, (III) Caffeine, and (IV) Diluents, excipients or appropriate vehicles for administering the product in the form of tablets, capsules, granules, or suppositories. As a whole, this composition possesses surprising peripheral analgesic and anti-emetic activity, as well as counteracting uterine spasms. All of these aspects render it a suitable means of treating dysmenorrhea.

THIS PAGE BLANK (USP 12)

2,046,097

DESCRIPTION

The present invention pertains to a method of preparing a suitable anti-dysmenorrheal composition for symptomatic treatment of pain or discomfort which precedes or accompanies menstruation and is frequently considered to be non-pathological. This invention likewise pertains to compositions obtained as a result of the aforementioned method, which are generally intended for being dispensed without a need for a medical prescription.

State of the Art in relation to the Invention

Dysmenorrhea is pain or discomfort associated with menstruation, and a clearly defined cause has not been determined. It affects more than 50% of women, and the percentage rises to 75% among adolescents (primary dysmenorrhea). Pain, which usually affects the head or the back, tends to be accompanied by nausea or vomiting, and it can be sufficiently intense so as to oblige an individual to remain in bed, with resulting absenteeism from jobs, as well as other social problems of various types. Treatment for dysmenorrhea usually consists of attempting to eliminate symptoms by administering drugs which are principally pain-relieving drugs. Nevertheless, the solutions which have been proposed thus far have not offered satisfactory resolution of the problem of dysmenorrhea, especially for women among whom discomfort is chronic or habitual, and who may, as a consequence, experience side effects which are associated with administration of continuous high doses of the previously indicated drugs.

Patent EP 81828 pertains to a combination of the pain-relieving substance ibuprofen with dextromethorphan for treating dysmenorrhea. This patent also claims a combination of the previously cited substances with caffeine as a diuretic. Nevertheless, it does not cite a combination of ibuprofen and caffeine for treating dysmenorrhea. The combined effects of ibuprofen and caffeine have been investigated for other types of pain, however (Consult A.K.

Jain *et al.*, *Current Therapeutic Research*, 1988, Volume 43, pages 762-69).

Explanation of the Invention

It has been determined that relatively low doses of a combination of α -methyl-4-(2-methylpropyl)benzene acetic acid, preferably in its racemic form, or ibuprofen (DCI) with dimenhydrinate (DCI) and caffeine (DCI) provide an especially useful form of synergy for treating the symptoms of dysmenorrhea, whereby successful relief of the associated pain and discomfort can be obtained.

Apparently, dimenhydrinate provides sedating and anti-emetic activity which neutralizes a portion of the typical discomfort associated with dysmenorrhea (nausea and vomiting). In addition, ibuprofen is a specific pain-relieving drug which is highly appropriate for dysmenorrhea. Lastly, caffeine, which is an essential component of the mixture, apparently performs a dual role: on one hand, caffeine neutralizes the sedative effects of dimenhydrinate, thereby rendering it possible for a woman affected by dysmenorrhea to avoid losing energy or even to feel mentally stimulated. Moreover, caffeine enhances the pain-relieving effect of ibuprofen, thereby allowing the same analgesic effect with considerably lower doses of ibuprofen. With the dosages which were tested, the three ingredients were properly absorbed orally, and similar average elimination levels were observed. Hence, the synergic effect is adequately maintained during intervals between one administration and the next. In general terms, the composition provides surprising peripheral analgesic activity, along with anti-emetic activity, and blocking of uterine spasms. All of these aspects render it a suitable means of treating dysmenorrhea.

Hence, the present invention pertains to suitable anti-dysmenorrheal compositions for symptomatic treatment of pain or discomfort which precedes or accompanies menstruation, as well as for treating other painful or spasmodic states affecting the uterus, with said compositions consisting of a combination of: (I) α -methyl-4-(2-methylpropyl) benzene acetic

THIS PAGE BLANK (USP 10)

acid or any of its pharmaceutically acceptable salts in a racemic or enantiomerically pure form or as a mixture of stereoisomers; (II) dimenhydrinate; (III) caffeine; and (IV) appropriate diluents, excipients, or vehicles for oral or rectal administration in the form of tablets, capsules, granules, or suppositories, for example. Compositions where the form of α -methyl-4-(2-methylpropyl)benzene acetic acid which is to be used shall consist of the racemic or ibuprofen form are especially preferable.

According to a preferable version of the present invention, α -methyl-4-(2-methylpropyl)benzene acetic acid is used in a composition in a proportion which is between 10% and 80% according to weight, with dimenhydrinate being used in a proportion between 1% and 10%, while the proportion of caffeine is between 2% and 20%. An even more preferable version is a composition where α -methyl-4-(2-methylpropyl)benzene acetic acid is used in a proportion between 30% and 50% according to weight, while the proportion of dimenhydrinate is between 2% and 5%, and the proportion of caffeine is between 5% and 15%. A still better version of the present invention is one where α -methyl-4-(2-methylpropyl)benzene acetic acid is used in a proportion between 35% and 45% according to weight, while the proportion of dimenhydrinate is between 3% and 4%, and the proportion of caffeine is between 8% and 12%. In terms of individual doses intended for oral administration (hard gelatin capsules or tablets), the optimum situation is represented by 200 mg of ibuprofen, 15 mg of dimenhydrinate, and 50 mg of caffeine, between four and six times per day.

Compositions to which the present invention pertain are suitable for rectal administration and, preferably, for oral administration. In the latter instance, common forms of Galenic preparations, especially hard gelatin capsules and tablets, are suitable. For preparing tablets, it is possible to use diluents, excipients, and vehicles which are ordinarily used in pharmacy.

The present invention also pertains to a method for preparing a suitable anti-dysmenorrheal composition for symptomatic treatment of pain or discomfort which precedes

or accompanies menstruation, as well as for treating other painful or spasmodic conditions affecting the uterus. This method is original because it consists of combining:

(I) α -methyl-4-(2-methylpropyl)benzene acetic acid or any of its pharmaceutically acceptable salts in a racemic or enantiomerically pure form or as a mixture of stereoisomers; (II) dimenhydrinate; (III) caffeine; and (IV) appropriate diluents, excipients, or vehicles for oral or rectal administration in the form of tablets, capsules, granules, or suppositories, for example. Preferable versions of this method are those where the respective components are combined according to the previously indicated percentages.

This invention is represented by the following examples:

Examples

Example 1

Preparation of Tablets and Gelatin Capsules

A) Ibuprofen is mixed with colloidal silica. The mixture is homogenized within a mixing system or unit, and it is sifted until a powder with a 250 micron grain size is obtained. This powder is moistened within a mixing machine with a water-alcohol solution of polyvinylpyrrolidone until proper distribution of this solution throughout the powdery mass is obtained. Then drying in an oven is performed.

B) Glyceryl monostearate is melted at a temperature of 60° C. Dimenhydrinate which has previously undergone sifting with a sieve whose openings measure 125 microns is then added, and stirring is performed until a suspension which can cool rapidly is obtained. This suspension is allowed to solidify within a refrigerator. Powdering is to be performed subsequently.

C) Preparations (A) and (B) are mixed with excipients and caffeine according to a 10% concentration. The mixture must then be homogenized, and it must be sifted with a sieve whose openings measure 210 microns as a whole. The resulting powder is then transported by suitable machinery so that it may be placed inside capsules, or so that it may undergo compression and compacting.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

*Example 2**Anti-dysmenorrheal Activity*

Ten female volunteers, who were between 20 and 35 years of age, whose backgrounds included severe and recurrent dysmenorrhea, and who had not responded suitably to treatment with ibuprofen in the past, were instructed to use tablets prepared according to Example Number 1 during a period of 36 hours after experiencing their first symptoms of

dysmenorrhea, in a proportion of one tablet each six hours. These tablets possessed the following composition: 200 mg of ibuprofen, 15 mg of dimenhydrinate, and 50 mg of caffeine. The experiment was continued for a year, and, at the end of this period, eight of the patients characterized the reduction of uncomfortable symptoms of dysmenorrhea as "very significant," while one patient characterized the reduction as "moderate" and the others characterized it as "non-existent."

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) [Emblem] PATENT AND TRADEMARK
REGISTRY

SPAIN

(11) Publication Number: ES 2,046,097
(21) Application Number: 9102379
(22) Date for Submission of Application: 10/28/1991
(32) Priority Date:

REPORT CONCERNING STATE OF THE ART

(51) International Classification:⁵ A61K 31/19, 31/52

RELEVANT DOCUMENTS

Category	Documents Cited	Claims Affected
A	CA-A-2020018 (D.L. SIMMONS)	1-9
<p>Category of documents cited:</p> <p>X: Special relevance Y: Special relevance when combined with others in the same category A: Reflects the [present] state of technology</p> <p>O: Pertains to unwritten disclosure P: Published between the priority date and the date for submission of the application. E: Prior document, although it was published after the date for submission of the application</p>		
<p>The present report has been prepared:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> For all claims <input type="checkbox"/> For Claims whose numbers are:</p>		
Date for Preparation of Report July 24, 1993	Examiner R. Sanchez-Alfonso	Page 1/1

THIS PAGE BLANK (USPTO)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ N.º de publicación: ES 2 046 097

⑫ Número de solicitud: 9102379

⑬ Int. Cl.⁵: A61K 31/19

A61K 31/52

⑭

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑮ Fecha de presentación: 28.10.91

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: 16.01.94

⑰ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.01.94

⑱ Solicitante/es: Laboratorios S.A.L.V.A.T., S.A.
Gallo, 30-36
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES

⑲ Inventor/es: Monserrat Vidal, Carlos

⑳ Agente: Espiell Volart, Eduardo María

㉑ Título: Procedimiento para preparar una composición antidismenorrea.

㉒ Resumen:

Procedimiento para preparar una composición anti-dismenorrea.

Este procedimiento se caracteriza porque comprende combinar: (I) ibuprofeno, (II) dimenhidrinato, (III) cafeína; y (IV) diluyentes, excipientes o vehículos apropiados para administración en forma de comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios. Globalmente, la composición posee una sorprendente actividad analgésica periférica, antiemética y antagonista de los espasmos uterinos, todo lo cual la convierte en un medio idóneo para el tratamiento de la dismenorrea.

DESCRIPCION

La presente invención se refiere aun procedimiento de preparación de una composición antidesmenorrea adecuada para tratamiento sintomático de los dolores o molestias que preceden o acompañan a la menstruación, los cuales frecuentemente no se consideran patológicos. Se refiere también a las composiciones así obtenidas, que generalmente se expeden sin necesidad de receta médica.

Estado de la técnica relativo a la invención

La dismenorrea es el dolor o molestia asociado a la menstruación, y no se le conoce causa bien definida. Afecta a más del 50% de las mujeres, porcentaje que llega al 75% en adolescentes (dismenorrea primaria). El dolor, generalmente en la cabeza o la espalda, suele ir acompañado de náuseas o vómitos, y puede ser suficientemente intenso como para obligar a guardar cama, con el consiguiente absentismo laboral y otros problemas sociales de diversa índole. Los tratamientos de la dismenorrea consisten generalmente en intentar eliminar los síntomas mediante administración de fármacos, principalmente analgésicos. Sin embargo, las soluciones propuestas hasta ahora no se han conseguido resolver satisfactoriamente el problema de la dismenorrea, especialmente en las mujeres en las que dicha molestia es crónica o habitual, con lo que puede sufrir los efectos secundarios asociados a la administración de dosis altas y continuas de dichos fármacos.

La patente EP 81823 reivindica el analgésico ibuprofeno en combinación con dextrometorfano para el tratamiento de la dismenorrea. También reivindica la combinación de este último compuesto con la cafeína como diurético. Sin embargo no menciona la combinación de ibuprofeno y de cafeína para tratamiento de la dismenorrea. No obstante, los efectos conjuntos de ibuprofeno y cafeína se han estudiado en otro tipo de dolores (cfr. A.K. Jain y otros, *Current Therapeutic Research* 1988, Vol. 43, pags. 762-69).

Explicación de la invención

Se ha encontrado que una combinación de ácido α - metil - 4 - (2 - metilpropil)bencenoacético, preferiblemente en su forma racémica o ibuprofeno (DCI), de dimenhidrinato (DCI) y de cafeína (DCI), presenta una sinergia especialmente útil para el tratamiento sintomático de la dismenorrea, que permite aliviar con éxito el dolor y las molestias asociadas, a dosis relativamente bajas.

Aparentemente, el dimenhidrinato ejerce una actividad sedante y antiemética que neutraliza parte de las molestias típicas de la dismenorrea (náuseas y vómitos). Por otra parte, el ibuprofeno resulta un analgésico específico, muy adecuado para la dismenorrea. Por último, la cafeína, que es un componente esencial de la composición, aparentemente desempeña una doble acción: Por otra parte, la cafeína neutraliza los efectos sedantes del dimenhidrinato, permitiendo que la mujer afectada no pierda su vitalidad o que, incluso, se sienta mentalmente estimulada; y por otra parte, la cafeína potencia la eficacia analgésica del ibuprofeno, permitiendo un mismo efecto analgésico a dosis mucho menores de este último. A las dosis ensayadas, los tres componentes se absorben bien

por vía oral y tienen una media de eliminación semejante, por lo que el efecto sinérgico se mantiene adecuadamente durante los periodos entre una administración y la siguiente. Globalmente, la composición posee una sorprendente actividad analgésica periférica, antiemética y antagonista de los espasmos uterinos, todo lo cual la convierte en un medio idóneo para el tratamiento de la dismenorrea.

Así pues, son objeto de la presente invención las composiciones antidesmenorrea adecuadas para tratamiento sintomático de los dolores o molestias que preceden o acompañan a la menstruación, así como otros estados doloroso o espasmódicos del útero, que comprenden la combinación de: (I) ácido α - metil - 4 - (2 - metilpropil) bencenoacético o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, racémico, enantioméricamente puro o como mezcla de estereoisómeros; (II) dimenhidrinato; (III) cafeína; y (IV) diluyentes, excipientes o vehículos apropiados para administración oral o rectal por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios. Especialmente preferidas son las composiciones en las que el ácido α - metil - 4 - (2 - metilpropil)-bencenoacético empleado es el racémico o ibuprofeno.

En una realización preferida de la presente invención, el ácido α - metil - 4 - (2 - metilpropil)-bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso de entre 10 y 80%; el dimenhidrinato entre 1 y 10% y la cafeína entre 2 y 20%. Aún más preferida es aquella en la que ácido α - metil - 4 - (2 - metilpropil)bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso entre 30 y 50%; el dimenhidrinato entre 2 y 5%; y la cafeína entre 5 y 15%. Aún mejor es la realización de la presente invención en la que el ácido α -metil-4-(2-metilpropil)bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso entre 35 y 45%; el dimenhidrinato entre 3 y 4%; y la cafeína entre 8 y 12%. En términos de dosis individual por vía oral (cápsulas de gelatina dura o comprimidos), el óptimo resulta ser 200 mg. de ibuprofeno, 15 mg. de dimenhidrinato y 50 mg. de cafeína, entre 4 y 6 veces al día.

Las composiciones de la presente invención resultan adecuadas para administración rectal y, preferiblemente, oral. Para esta última, resultan adecuadas las formas corrientes de preparaciones galénicas, en particular las cápsulas de gelatina dura y los comprimidos. Para la preparación de estos últimos pueden usarse los diluyentes, excipientes, y vehículos habituales en Farmacia.

Es también objeto de la presente invención el procedimiento para la preparación de una composición antidismenorrea adecuada para tratamiento sintomático de los dolores o molestias que preceden o acompañan a la menstruación, así como otros estados dolorosos o espasmódicos del útero, caracterizado porque comprende combinar: (I) ácido α - metil - 4 - (2 - metilpropil)-bencenoacético o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables racémico, enantioméricamente puro o como mezcla de estereoisómeros; (II) dimenhidrinato; (III) cafeína; y (IV) diluyentes, excipientes o vehículos apropiados para administración oral o rectal, por ejemplo, en forma

de comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios. Son realizaciones preferidas de este procedimiento aquellas en las que los componentes se combinan en los porcentajes antes señalados.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos:

Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación de comprimidos y cápsulas de gelatina

A) Se mezcla el ibuprofeno con sílice coloidal. Se homogeneiza la mezcla en un aparato o máquina mezcladora, y se tamiza hasta obtener un polvo de tamaño de 250 micras. Este polvo se humedece en una máquina mezcladora con una solución hidroalcohólica de polivinilpirrolidona hasta obtener un buen reparto de dicha solución en toda la masa pulverulenta. Se seca entonces en una estufa.

B) Se funde monoestearato de glicerilo a una temperatura de 60°C. Se añade el dimenhidrinato previamente tamizado por una tamiza de 125 micras de luz y se agita hasta formar una suspensión que se enfría rápidamente y se deja solidificar en

una nevera. Posteriormente se pulveriza.

C) se mezclan las preparaciones (A) y (B) con los excipientes y la cafeína a una concentración del 10%. Se homogeneiza y tamiza por un tamiz de 210 micras de luz el conjunto y se pasa el polvo resultante por las máquinas adecuadas para su envasado en cápsulas o su compresión y compactación.

Ejemplo 2

Actividad antidismenorrea

Diez mujeres voluntarias, de edades entre 20 y 35 años, con historial de dismenorrea severa y habitual, que en el pasado no habían respondido adecuadamente al tratamiento ibuprofeno, fueron instruídas para tomar, al primer síntoma de dismenorrea y durante 36 horas, comprimidos preparados según el Ejemplo 1, a razón de uno cada 6 h., y cuya composición era: 200 mg. de ibuprofeno, 15 mg. de dimenhidrinato y 50 mg. de cafeína. La experiencia se prolongó durante una año y, al final de la misma, ocho de las pacientes calificaron su reducción de síntomas molestos de dismenorrea como "muy grande"; una la calificó como "mediana"; y la restante, como "nula".

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar una composición antidismenorrea adecuada para tratamiento sintomático de los dolores o molestias que preceden o acompañan a la menstruación, así como otros estados dolorosos o espasmódicos del útero, caracterizado por el hecho de utilizar el ibuprofeno, a una concentración del 40%, mezclado con sílice coloidal y, tras ser tamizado en un tamiz de 250 micras de luz, se humedece con solución hidroalcohólica de polivinilpirrolidona y porque el dimenhidrinato utilizado a una concentración del 5%, se mezcla con monoestearato de glicerilo fundido; y porque las dos mezclas anteriores se combinan con la cafeína, a una concentración del 10%, y los demás excipientes.

2. Procedimiento según la reivindicación anterior caracterizado porque comprende combinar: (I) ácido α - metil - 4 - (2 - metilpropil) bencenoacético o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables, racémico, enantioméricamente puro o como mezcla de estereoisómeros; (II) dimenhidrinato; (III) cafeína; y (IV) diluyentes, excipientes o vehículos apropiados para administración oral o rectal, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, grageas o supositorios.

3. Procedimiento según la reivindicación 2 caracterizado porque el ácido α - metil - 4 - (2 - metilpropil) bencenoacético empleado es el racémico o ibuprofeno.

4. Procedimiento según cualquiera de las

reivindicaciones 2 a 3 caracterizado porque el ácido α -metil-4-(2-metilpropil) bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso de entre 10 y 80%; el dimenhidrinato entre el 1 y 10%; y la cafeína entre 2 y 20%.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 caracterizado porque el ácido α -metil-4-(2-metilpropil) bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso de entre 30 y 50%; el dimenhidrinato entre 2 y 5%; y la cafeína entre 5 y 15%.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 caracterizado porque el ácido α -metil-4-(2-metilpropil) bencenoacético se emplea en la composición en una proporción en peso de entre 35 y 45%; el dimenhidrinato entre 3 y 4%; y la cafeína entre 8 y 12%.

7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6 caracterizado porque la composición se prepara de una forma galénica para administración oral, como comprimidos o cápsulas de gelatina dura.

8. Procedimiento según la reivindicación 7 caracterizado porque las cantidades empleadas en cada unidad de dosificación son 200 mg. de ibuprofeno, 15 mg. de dimenhidrinato y 50 mg. de cafeína.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 caracterizado porque los excipientes empleados son sílice coloidal, polivinilpirrolidona y monoestearato de glicerilo, entre otros.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 046 097

⑫ N.º solicitud: 9102379

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 28.10.91

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁵: A61K 31/19, 31/52

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CA-A-2020018 (SIMMONS D.L.)	1-9
Categoría de los documentos citados X: de particular relevancia Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría A: refleja el estado de la técnica O: referido a divulgación no escrita P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud		
El presente informe ha sido realizado <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones nº:		
Fecha de realización del informe 24.07.93	Examinador R. Sánchez Alonso	Página 1/1

THIS PAGE BLANK (USPTO)